

## 코자 정(로자탄 칼륨 50 mg)에 대한 로자르탄 정의 생물학적동등성

김용원 · 박완수 · 김성수 · 서지형 · 조성희 · 이현우 · 류재환\* · 이경태†

경희대학교 약학대학, \*경희의료원  
(2006년 2월 21일 접수 · 2006년 3월 30일 승인)

### Bioequivalence of Losartan<sup>TM</sup> Tablet to Cozzaar<sup>TM</sup> Tablet (Losartan Kalium 50 mg)

Yong-Won Kim, Wan-Su Park, Sung-Su Kim, Ji-Hyung Seo, Sung-Hee Cho,  
Heon-Woo Lee, Jae-Hwan Rew\* and Kyung-Tae Lee†

College of Pharmacy and \*Medical Center, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

(Received February 21, 2006 · Accepted March 30, 2006)

**ABSTRACT** – The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two losartan tablets, Cozzaar<sup>TM</sup> tablet (MSD Korea. Co., Ltd., Seoul, Korea, reference drug) and Losartan<sup>TM</sup> tablet (DaeWon Pharm. Co., Ltd., Korea, test drug), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Twenty-four healthy male Korean volunteers received two tablets at the losartan kalium dose of 100 mg in a 2 × 2 crossover study. There was a one-week washout period between the doses. Plasma concentrations of losartan were monitored by an LC-MS/MS for over a period of 12 hr after the administration. AUC<sub>t</sub> (the area under the plasma concentration-time curve from time zero to 12 hr) was calculated by the linear trapezoidal rule method. C<sub>max</sub> (maximum plasma drug concentration) and T<sub>max</sub> (time to reach C<sub>max</sub>) were compiled from the plasma concentration-time data. Analysis of variance was carried out using logarithmically transformed AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub>. No significant sequence effect was found for all of the bioavailability parameters indicating that the crossover design was properly performed. The 90% confidence intervals of the AUC<sub>t</sub> ratio and the C<sub>max</sub> ratio for Cozzaar<sup>TM</sup>/Losartan<sup>TM</sup> were log 0.97~log 1.12 and log 0.93~log 1.23, respectively. These values were within the acceptable bioequivalence intervals of log 0.80~log 1.25. Taken together, our study demonstrated the bioequivalence of Cozzaar<sup>TM</sup> and Losartan<sup>TM</sup> with respect to the rate and extent of absorption.

**Key words** – Losartan, LC-MS/MS, Bioequivalence

강력한 혈관수축물질인 안지오텐신II(AII)는 일차적인 레닌-안지오텐신 체계의 활성 호르몬이며, 이 호르몬은 레닌 변환 효소 경로와 비 레닌 (non rennin)<sup>1)</sup> 안지오텐신 변환 효소 (non ACE) 경로를 통해 혈관, 심장, 신장, 부신 등에서 생성된다. 기존에 많이 사용되고 있는 혈압강화제인 ACE 저해제는 AI를 AII로 전환시키는 ACE를 저해하는데 이는 ACE에 의해 일어나는 bradykinin과 substance P의 분해를 막기 때문에 angioedema, dry cough 등이 나타나게 된다. 이에 레닌-안지오텐신 체계에서 ACE를 억제하지 않고 AII 생성 후에 AII가 수용체에 결합하는 것을 차단하는 새로운 기전의 약물이 개발되었는데, 그 최초 약물이 로자탄이다. 경구 투여시 로자탄은 잘 흡수되고, pK<sub>a</sub>는 5-6정도이며, 전신 생체이용률은 약 33%이다. 건강한 성인에게 로자탄 100

mg을 투여하였을 때 C<sub>max</sub>는 약 757 ng/mL, T<sub>max</sub>는 약 1시간, 반감기는 약 2시간으로 보고되어 있다.<sup>1)</sup>

본 연구는 대원제약 주식회사에서 발매하고자 한 로자탄 칼륨 제제인 “로자르탄 정”이 기존의 로자탄 칼륨 제제인 “코자 정”과 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 제 2002-60호(2002. 11. 22) 생물학적동등성시험기준<sup>2)</sup>에 따라 건강한 성인 남자(만 20~31세) 24명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 로자탄의 혈장 중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC), 최고 혈장 중 농도(C<sub>max</sub>)에 대해 로그변환을 한 후 통계 검정과 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적동등성을 비교 판정하였다. 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 02)961-0860, E-mail : ktltee@khu.ac.kr

## 실험 방법

### 시약 및 기기

실험에 사용된 시험약은 의약품임상시험관리기준<sup>3)</sup> 제 36 및 37조의 규정에 따라 제조한 대원제약 주식회사의 “로자르탄 정”(제조번호: F001, 제조일자: 2005. 06. 14), 대조약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 한국엠에스디 주식회사에서 시판하고 있는 “코자 정”(제조번호: 04349, 유통기한: 2007. 11. 15)으로 로자르탄 칼륨 50 mg 함유 정제이었다. 로자르탄 칼륨 표준품은 대원제약으로부터, 내부표준물질로 사용한 BR-A-657은 보령제약으로부터 공급받았다. HPLC용 아세트나이트릴(Fisher Scientific Co., Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(이상 Choongwae Pharm. Co., Ltd, Seoul, 한국)은 시판품을, 증류수는 Milli Q (Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 M $\Omega$ -cm로 통과 시킨 것을 사용하였다.

약물분석 기기로는 Agilent 1100 series HPLC system (Concord, 캐나다), Applied biosystems MDS SCIEX, API 2000 triple-quadrupole mass spectrometry(Concord, 캐나다) 과 CAPCELL PAK DD C8(50×2.0 mm, 3  $\mu$ m, Shiseido, Tokyo, 일본) 컬럼, multipurpose centrifuge(KUBOTA 5100, Osaka, 일본), microtube centrifuge(Vision VS-15000 CFNII, Kyunggi-Do, 한국) 등을 사용하였다.

### 피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 제 2002-60호(2002. 11. 22) 생물학적동등성시험기준<sup>2)</sup>에 따라 지원자 모집공고를 통하여 만 19~55세의 건강한 성인으로서 과거에 소화기계, 간장, 신장, 심혈관계, 중추신경계, 내분비계 및 혈액질환의 병력이 없고 현재 타약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 모집 공고하고 지원신청서를 받아 지원자 30명을 모집하였다. 지원자 24명에 대한 건강진단은 서울시 동대문구 회기동 1번지 소재 경희의료원에서 실시하여 생물학적동등성시험기준의 선정기준에 모두 합당하고 제외기준에 해당되지 않는 자로서 생물학적동등성시험에 적합한 건강한 사람으로 판정된 24명을 피험자로 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균체중은  $67.5 \pm 6.04$  kg, 나이는  $24.2 \pm 2.37$ 세이었다. 이들로부터 동의서를 받은 후 생물학적동등성시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 10일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지시켰고, 시험 전날 오후 8시부터 시험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰으며, 시험 기간 중에는 연구자의 지시에 따라 모두 같은 식

단의 식사 및 경미한 활동을 하게 하였다.

### 약물 투약 및 혈액 채취

약물 투약은 2시기 2제품의 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 24명의 피험자를 군당 12명씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기에서 A군에는 대조약인 “코자 정”을, B군에는 시험약인 “로자르탄 정”을 투여하였고 제 II기에서는 그 반대로 투여하였다. 한편, 로자르탄 칼륨의 반감기는 대략 2시간으로 보고되어 있어<sup>4,5)</sup> 생물학적동등성시험 기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약 기간인 1주일의 휴약 기간을 두었다.

피험자들 모두에게 heparin-locked catheter(BD Angiocath Plus<sup>TM</sup>, 22G, Boin Medica, Kyungbuk, 한국)를 팔 또는 손등의 정맥부위에 설치하고 약물 투여량은 로자르탄 칼륨의 최대 상용량과 감도를 고려하여 대조약 또는 시험약 각각 2정(로자르탄 칼륨으로서 100 mg)을 240 mL의 물과 함께 복용시켰다. 피험자간 복약 시간의 차이는 채혈시간을 고려하여 약 1분 간격으로 실시하였고, 채혈은 약물의 혈중 소실 반감기를 토대로 반감기의 3배 이상인 12시간 동안 실시하였다. 채혈 횟수는 약물 투약 직전과 투약 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10 및 12시간의 총 13시점에서 실시하였다. 채혈 방법은 I.V. catheter 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 1 mL의 혈액을 빼내어 버리고 약 7 mL의 혈액을 채취하였다. 채혈 후마다 I.V. catheter 안에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리식염수를 주입하였다. 채혈된 혈액은 3,000 rpm에서 10분간 원심 분리하여 혈장을 분리하였다. 혈장만을 플라스틱 튜브에 옮기고 이 튜브를 영하 70°C의 초저온 냉동기에 넣어 분석 시까지 보관하였다. 피험자들의 혈액채취는 일반인들의 출입이 통제된 격리된 방에서 실시하였으며, 사용하는 기구는 완전 멸균된 1회용으로 하였다. 피험자의 입원, 채혈 및 휴식 등의 모든 일은 경희의료원에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

### 혈장 중 로자르탄의 정량

LC-MS/MS 조건 - 전처리된 혈장시료는 다음의 LC-MS/MS 조건에서 정량하였다. 피크 검출은 triple-quadrupole mass spectrometry를 이용하여 MRM(multiple reaction monitoring) 방법으로 검출하고, ionization은 turbo ion spray를 이용한 electrospray ionization(ESI)를 하며, nebulizing gas와 turbo gas, 그리고 curtain gas는 nitrogen gas를 사용하여 각각 40, 50 및 20(임의단위)으로 설정하였다. Nebulizer의 온도는 350°C로 설정하였다. MRM mode를 이용한 로자르탄과 내부

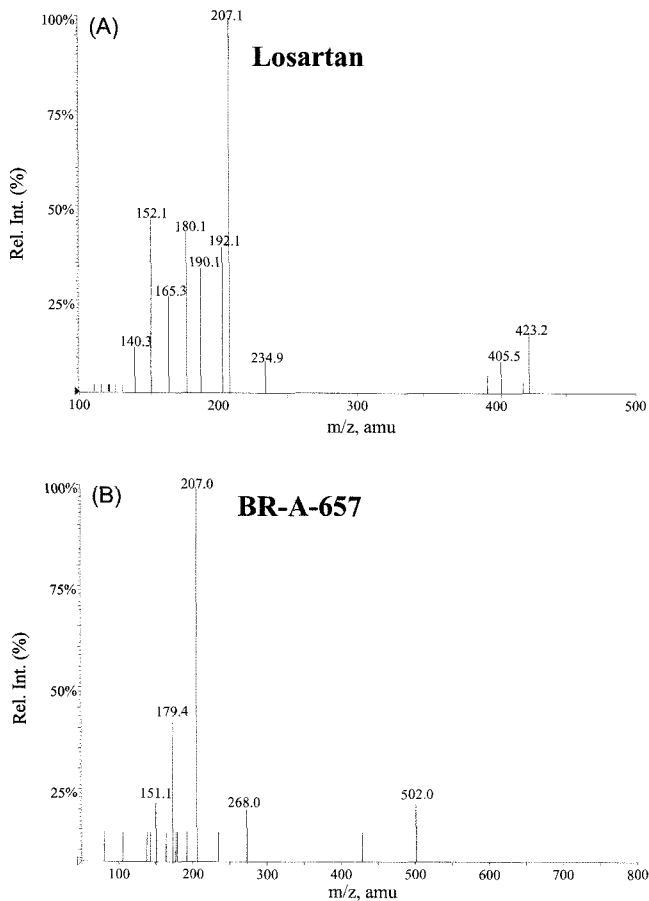


Figure 1—Product ion scan spectra for (A) losartan and (B) BR-A-657.

표준물질인 BR-A-657(I.S.)의 검출은 3(임의단위) collision gas와 600 ms dwell time으로 분석하며, 각각의 protonated molecular ion의 m/z는 423.2와 502.0이며, collision energy를 37과 39로 하여 생성된 product ion의 m/z는 207.1과 207.0으로 monitoring하였다(Figure 1).

**검량선 작성** - 로자탄 칼륨 표준품을 DMSO에 녹여 로자탄으로서 5,000  $\mu\text{g/mL}$ 로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 50% 메탄올 용액과 냉동 보관하였던 blank 혈장으로 희석하여 로자탄의 혈장 중 농도가 각각 1, 2.5, 10, 25, 100, 250, 1000 및 2500 ng/mL 농도가 되도록 혈장 시료를 만들었다. 내부표준물질로서 BR-A-657을 DMSO로 녹여 5,000  $\mu\text{g/mL}$ 으로 만든 후 50% 메탄올 용액을 이용하여 최종 농도 500 ng/mL로 희석하였다. 각각의 표준혈장 500  $\mu\text{L}$ 에 내부표준물질로 BR-A-657(500 ng/mL) 20  $\mu\text{L}$ 를 가하고 여기에 유기용매(tert-butyl methyl ether) 1.4 mL를 첨가하여 추출하였다. 10분간 vortexing한 후에 10분간 10,000 rpm에서 원심분리하여 유기용매층 1 mL를 취하여 증발건조하였다. 최종적으로 100  $\mu\text{L}$ 의 이동상으로 녹여 그 중 5  $\mu\text{L}$ 를

LC-MS/MS에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피크 면적비에 대한 로자탄의 피크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였다. 재현성을 구하기 위해 검량선 작성 전, 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하고 연속하여 5일간 실험을 행하였다.

**혈장시료의 처리** - 피험자로부터 채취하여 얻은 동결 혈장을 실온에 방치하여 녹인 후 500  $\mu\text{L}$ 을 취하여 내부표준물질 20  $\mu\text{L}$ 를 넣은 후 검량선 작성시와 동일한 처리과정을 거친 시료 5  $\mu\text{L}$ 를 LC-MS/MS에 주입하였다.

**혈장 중 농도 계산** - 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 로자탄의 피크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 로자탄의 농도(ng/mL)를 산출하였다.

### 약물속도론적 파라미터의 분석

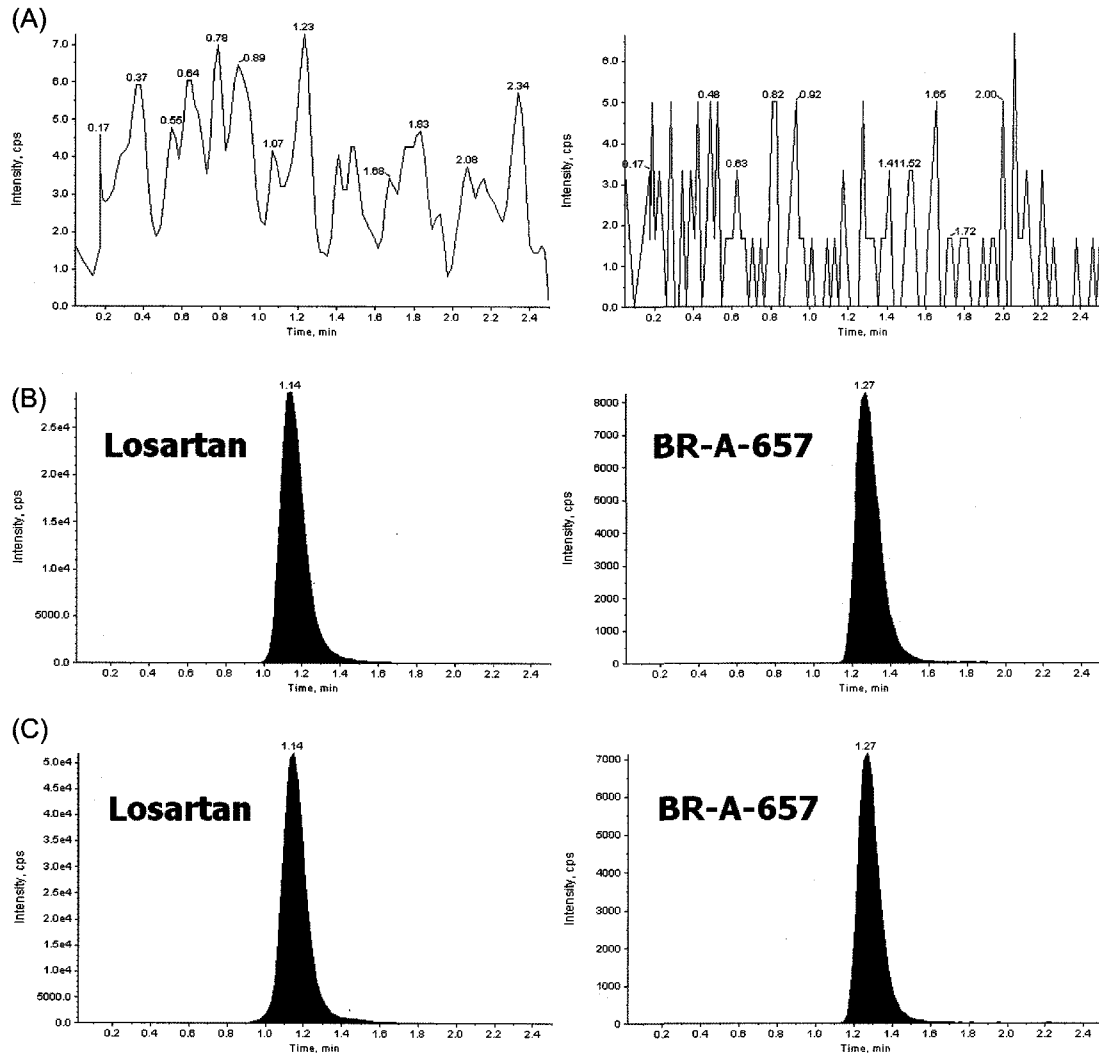
일반적인 로자탄 투여량은 증세에 따라 증감할 수 있으나 통상적으로 1회 50~100 mg을 투여하며, 100 mg 투여에 따른 약물 속도론적 파라미터인  $AUC_t$ ,  $C_{max}$  및  $T_{max}$ 는 이미 보고되어 있다.<sup>6)</sup> 따라서 본 시험에서는 “코자 정” 및 “로자탄 정”을 각각 2정 씩 24명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인  $AUC_t$ ,  $C_{max}$  및  $T_{max}$ 를 구하였으며, 이들 두 제품에서 각각 얻은 값을 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 K-BE Test를 이용하여 유의수준  $\alpha = 0.05$ 에서 분산분석하였고, 식품의약품안정청이 고시한 생물학적동등성시험기준(식품의약품안정청 고시 제 2002-60 호, 2002. 11. 22)에 따라서  $AUC_t$  및  $C_{max}$ 의 생물학적동등성 여부를 평가하였다. 모든 측정치와 계산치는 평균  $\pm$  표준편차로 나타내었다.

## 결과 및 고찰

### 혈장 중 로자탄의 정량

건강한 성인의 대조혈장과 대조혈장에 내부표준물질과 로자탄을 함께 가한 것 및 로자탄 칼륨 정제 투여 후 본 시험 방법에 따라 LC-MS/MS로 분석하였다(Figure 2). 로자탄의 피크 유지시간은 약 1.14분, 내부표준물질 피크의 유지시간은 약 1.27분이었으며 본 실험의 분석 조건에서 로자탄 및 내부표준물질은 기타 혈장성분들과 잘 분리되었다.

크로마토그램상에서 신호대 잡음비(S/N ratio)를 5 이상으로 하고 일내 및 일간 정밀성 및 정확성을 20% 미만으로 하였을 때 최저정량한계(LLOQ, lower limit of quantitation)는 1 ng/mL이었으며(Table I), 혈장 시료로부터 구한 로자탄



**Figure 2**—Chromatogram of (A) blank human plasma, (B) plasma spiked with 100 ng/mL losartan and BR-A-657 (20 µl, 50 ng/mL) and (C) plasma from a volunteer 4 hr after the oral administration of Cozaar™ (100 mg losartan kalium).

의 계산식은  $Y = 0.0387X + 0.0113 (r^2 = 0.9999)$  [ $Y =$  로자탄/내부표준물질 피이크 면적의 비율,  $X =$  로자탄의 농도( $\text{ng/mL}$ )]였으며 1~2500  $\text{ng/mL}$ 의 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한, 이 농도 범위에서 로자탄의 일간 및 일내 변동계수(C.V.)는 모두 15%범위 내에 나타났고, 각 농도에서 5회 반복 측정하여 얻은 표준편차(% deviation)도 모두 15%이내로 나타났다(Table I). 이로부터 혈장 중 로자탄에 대한 상기 LC-MS/MS 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정밀성, 및 정확성을 가지고 있음을 알 수 있었다.

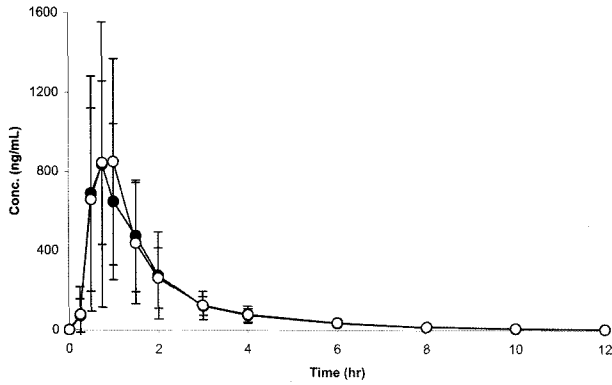
**혈장 중 로자탄의 농도 추이**

시험약과 대조약으로 “로자르탄 정”과 “코자 정”을 각각

**Table I**—Precision and Accuracy for the Determination of Losartan in Human Plasma ( $n = 5$ )

Concentration (ng/mL)	Precision (%)		Accuracy (%)	
	Intra-day	Inter-day	Intra-day	Inter-day
1	8.99	6.55	102.70	111.14
2.5	3.60	2.20	109.44	111.17
100	5.02	1.67	101.94	98.75
2500	2.81	6.41	98.56	94.59

2정씩 지원자 24명에게 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈장 중 평균 농도를 구하였다(Figure 3). 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈장 중 약물 농도-시간 곡선으로



**Figure 3**—Mean(±S.D., n=24) plasma concentration-time curves of losartan following the oral administration of Losartan™ (○) and Cozaar™ (●) formulations at a dose of 100 mg of losartan kalium.

부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>)를 Table II에 나타내었다. 대조약인 “코자 정”의 평균 AUC<sub>t</sub> (ng · hr/mL)는 1420.37 ± 487.51, 시험약인 “로자르탄 정”은 1455.09 ± 496.61으로 대조약에 대한 평균치 차가 2.82%이었고, C<sub>max</sub>(ng/mL)는 1155.79 ± 665.78과 1132.42 ± 468.31으로 -2.58%의 차이를 보였으며 T<sub>max</sub>(hr)는 0.92 ± 0.41과 0.82 ± 0.36으로 10.87%의 차이를 보여 각 항목에 있어 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20%이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다. 또한 기존에 국외에서 보고<sup>6,7)</sup>된 로자탄 칼륨의 약물속도론적 파라미터와 비교하였을 때, 차이가 없는 것을 확인할 수 있었다.

**Table II**—Bioavailability Parameters in Normal and Logarithmic Scales for Each Subject Obtained after Oral Administration of Cozaar™ and Losartan™ Tablets at the Losartan kalium Dose of 100 mg

Subjects	Cozaar™ Tablet					Losartan™ Tablet				
	AUC <sub>t</sub> (ng · hr/mL)	Ln AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub> (ng/mL)	Ln C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>t</sub> (ng · hr/mL)	Ln AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub> (ng/mL)	Ln C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub> (hr)
A1	1613.78	3.21	893	2.95	1.50	1851.74	3.27	1310	3.12	1.00
A2	1703.12	3.23	1280	3.11	1.50	1354.82	3.13	993	3.00	1.00
A3	1602.96	3.20	1200	3.08	1.00	1280.29	3.11	1060	3.03	1.00
A4	1195.58	3.08	1150	3.06	0.50	1398.87	3.15	1330	3.12	0.75
A5	2142.73	3.33	2100	3.32	0.75	2665.30	3.43	1880	3.27	1.00
A6	1382.23	3.14	1710	3.23	0.50	1410.55	3.15	1220	3.09	0.75
A7	725.99	2.86	282	2.45	1.50	1100.74	3.04	715	2.85	1.00
A8	2084.35	3.32	2030	3.31	0.75	2608.59	3.42	1860	3.27	1.00
A9	1324.34	3.12	1710	3.23	0.50	1311.00	3.12	1160	3.06	0.75
A10	2353.85	3.37	3000	3.48	0.50	1577.63	3.20	1750	3.24	1.00
A11	1650.33	3.22	994	3.00	0.75	1547.63	3.19	1300	3.11	0.50
A12	1143.49	3.06	422	2.63	0.50	1388.93	3.14	656	2.82	1.50
B1	1654.46	3.22	932	3.14	1.00	1658.05	3.22	1370	3.14	0.50
B2	1231.96	3.09	842	2.93	1.00	1247.94	3.10	595	2.77	2.00
B3	1355.86	3.13	773	2.89	0.50	1796.91	3.25	1880	3.27	0.50
B4	1634.51	3.21	1030	3.01	0.75	1450.64	3.16	1010	3.00	0.75
B5	1360.25	3.13	1090	3.04	2.00	1048.79	3.02	662	2.82	0.50
B6	1199.77	3.08	659	2.82	1.00	1322.10	3.12	937	2.97	0.50
B7	495.63	2.70	289	2.46	1.00	506.92	2.70	480	2.68	0.50
B8	2291.17	3.36	2140	3.33	0.75	2183.52	3.34	2010	3.30	0.75
B9	757.11	2.88	757	2.88	1.50	882.52	2.95	718	2.86	0.75
B10	796.54	2.90	489	2.69	0.50	1120.50	3.05	560	2.75	0.50
B11	1383.42	3.14	1270	3.10	0.75	1096.65	3.04	962	2.98	0.50
B12	1005.49	3.00	697	2.84	1.00	1111.53	3.05	760	2.88	0.75
Mean	1420.37	3.12	1155.79	3.00	0.92	1455.09	3.14	1132.42	3.02	0.82
(S.D.)	487.51	0.17	665.78	0.27	0.41	496.61	0.15	468.31	0.18	0.36

**Table III—Bioavailability Parameters for Each Volunteer Obtained After Oral Administration of Losartan™ and Cozaar™ Tablets at the Losartan kalium Dose of 100 mg<sup>#</sup>**

	Parameters <sup>#</sup>	
	AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub>
Difference(%)	2.82	-2.58
F <sub>G</sub> <sup>a)</sup>	3.24	2.93
Test/Ref point estimate	1.04	1.07
Confidence interval(δ) <sup>b)</sup>	0.97~1.12	0.93~1.23

<sup>#</sup>The AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub> values were calculated on the basis of ln-transformed data.

<sup>a)</sup>α=0.05, F(1,22)=4.26, <sup>b)</sup>α=0.05

**평가 항목에 대한 통계학적 고찰**

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub> 값에 대한 분산분석 결과를 Table III에 나타내었다. 생물학적 동등성시험기준(식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 2002. 11. 22)에 따라 유의수준 α=0.05에서 분산분석을 실시한 결과, 군간 순서효과는 나타나지 않았으며, 로그변환한 평균치 차의 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대한 90% 신뢰한계는 log 0.98~log 1.12 및 log 0.94~log 1.23으로 나타나 log 0.8~log 1.25이어야 한다는 생물학적동등성시험기준을 만족하였다. 이상의 실험결과를 종합해보면, 시험약인 “로자르탄 정”은 대조약인 “코자 정”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단 기준인 2항목(AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>)에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

**결 론**

대원제약 주식회사에서 발매하고 있는 로자탄 칼륨 제제인 “로자르탄 정”이 기존의 로자탄 칼륨 제제인 “코자 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위하여 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호(2002. 11. 22) 생물학적동등성 시험기준에 따라 건강한 성인(만 20~28세) 24명을 대상으로 2시기 2제품 라틴방격법에 따라 시험하여 얻은 로자탄의 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대하여 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 “코자 정”의 평균 AUC<sub>t</sub>(ng·hr/mL)는 1420.37 ± 487.51, 시험약인 “로자르탄 정”은 1455.09 ± 496.61으로 대조약에 대한 평균치 차가 2.82%이었고, C<sub>max</sub>(ng/mL)는

1155.79 ± 665.78과 1132.42 ± 468.31으로 -2.58%의 차이를 보여 각 항목에 있어 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20%이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제조건을 만족하였다.

2. 로그변환한 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대해서 유의수준 α=0.05에서 분산분석 결과, 군간 순서효과는 나타나지 않았으며 90%신뢰한계는 각각 log 0.98~log 1.12 및 log 0.94~log 1.23로 나타나 log 0.80~log 1.25이어야 한다는 생물학적동등성시험기준을 만족하였다.

이상의 결과를 종합해보면 시험약인 “로자르탄 정”은 대조약인 “코자 정”에 대하여 생물학적 동등성시험의 판단기준인 2항목(AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>)에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

**감사의 말씀**

본 연구는 대원제약 주식회사의 지원을 받아 경희대학교에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

**참고문헌**

- 1) 한국임상약학회 편집실, 새로운 고혈압 치료제 Losartan에 대하여, 한국임상약학회지, 7, 91-95 (1997).
- 2) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호(2002. 11. 22), 생물학적동등성시험기준.
- 3) 식품의약품안전청 고시 제 1999-67호(2000. 01. 04), 의약품 임상시험관리기준.
- 4) A.A. Pedro, T.W. Gehr, D.F. Brophy and D.A. Sica, The pharmacokinetics and pharmacodynamics of losartan in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J. Clin. Pharmacol.*, **40**, 389-395 (2000).
- 5) Don Farthing, Simple high-performance liquid chromatographic method for determination of losartan and E-3174 metabolite in human plasma, urine and dialysate, *J. chromatography.*, **704**, 374-378 (1997).
- 6) J.J. Tamimi, I.I. Salem, S. Mahmood Alam, Q. Zaman, R. Dham, Comparative pharmacokinetics of two tablet formulations of Losartan: bioequivalence assessment, *Biopharm. Drug Dispos.*, **26**, 205-210 (2005).
- 7) Michelle Polinko, Kerry Riffel, Hengchang Song, Man-Wal Lo, Simultaneous determination of losartan and EXP3174 in human plasma and urine utilizing liquid chromatography/tandem mass spectrometry, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **33**, 73-84 (2003).